

学位論文の要旨

Stereotactic body radiotherapy for primary non-small cell lung
cancer patients with clinical T3-4N0M0 (UICC 8th edition):

outcomes and patterns of failure

(臨床 T3-4N0M0 (UICC 第 8 版) の原発性非小細胞肺
癌患者に対する体幹部定位放射線療法: 治療成績と再
発形式)

Atsuya Narita

成田 篤哉

Respiratory Pathology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 呼吸
器病学

(Doctoral Supervisor : Takeshi Kaneko, Professor)

(指導教員: 金子 猛 教授)

学位論文の要旨

Stereotactic body radiotherapy for primary non-small cell lung cancer patients with clinical T3-4N0M0 (UICC 8th edition): outcomes and patterns of failure

(臨床 T3-4N0M0 (UICC 第 8 版) の原発性非小細胞肺癌患者に対する
体幹部定位放射線療法: 治療成績と再発形式)

<https://academic.oup.com/jrr/article/60/5/639/5536234>

1. 序論

肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (SBRT) の治療成績が初めて報告されてから 19 年が経つ (Uematsu M et al. 2001). SBRT の有用性が評価され, 以降多くの施設で SBRT が行われるようになった. SBRT に関する論文も多数報告されるようになった. 画像誘導放射線治療 (IGRT), 強度変調放射線治療 (IMRT), 強度変調回転放射線治療 (VMAT) などが開発され, 技術的にも大きな進歩が認められている. 現在 SBRT は, 手術適応外の I ~ IIA 期に対する標準治療となっている.

国際癌制御連合 (UICC) 第 8 版の臨床 T3-4N0M0 非小細胞肺癌の患者に SBRT を行うエビデンスは乏しい. この研究では, このような肺癌患者の SBRT 後の臨床結果を遡及的に調査した. SBRT で治療された患者の中で, UICC 第 8 版の基準で cT3-4N0M0 として分類された患者の臨床結果を評価および解析し, 結果に関連する要因を調査した. 我々の知る限りでは, これは UICC 第 8 版を用いた cT3-4N0M0 の SBRT 後の長期追跡調査の最初の報告となる.

2. 実験材料と方法

2005 年 5 月から 2017 年 2 月の間に, 任意の基準 (大きさ, 浸潤, または別々の結節因子) に従った原発性非小細胞肺癌 (cT3-4N0M0, UICC 第 8 版) の患者に, 5-10 分割で 40~50 Gy の規定総線量で最大線量の 60-80% isodose の SBRT を行った. これは 5~12 日連続して, 少なくとも 95% の PTV をカバーした. PTV に適合する最大用量の 80% isodose の用量勾配処方 が 2011 年 4 月まで使用され, その後 60% isodose が使用された. 70 人の適格な患者 (T3:58, T4:12; 年齢の中央値 81 (63-93) 歳) が特定され, 追跡期間の中央値は 28.6 (1.0~142.5) ヶ月だった. これらの患

者は高齢で合併症の頻度も高く虚弱であることが多く、補助化学療法を受けた人はいなかった。

フォローアップ CT は SBRT 後の 1 ヶ月・3 ヶ月、以降最初の 2 年間は 3 ヶ月ごとに実施した。その後、フォローアップ CT を 4～6 ヶ月ごとに実施した。肺機能検査は SBRT の約 1 年後に行われた。さらに、¹⁸F-FDG-PET/CT は、SBRT の約 1 年後に、局所再発、所属リンパ節再発、または遠隔再発の強い疑いがある時に行われた。急性および慢性毒性の全ての等級付けは、有害事象に関する共通用語基準 (CTCAE) v.4.0 を用いた。累積罹患率関数を用いて、死亡を競合リスクとして、ならびに癌特異的死亡率を非競合リスクとして、局所、所属リンパ節、および遠隔転移再発率を計算した。その後、Gray's テストを比較に使用した。Kaplan-Meier 法を用いて全生存期間および無増悪生存期間を評価し、ログランク検定を用いて群間の差の検定を行った。局所再発の独立した予測因子は、Fine and Gray 競合リスク回帰モデルを用いた単変量および多変量解析によって同定され、cox 比例ハザードモデルは全生存率に使用された。多変量解析に相関性の高い因子が含まれるのを防ぐため、候補因子は、この研究における各因子の重要性と、評価に十分な数の事象がない場合の単変量解析における p 値を考慮して選択された。このようにして選択された因子は多変量解析に入力された。

3. 結果

全患者と経過期間中央値は 28.6 (範囲: 1.0-142.5) ヶ月、生存者の経過期間中央値は 55.5 (範囲: 8.7-95.3) ヶ月であった。

3 年局所再発率は、T3 および T4 患者でそれぞれ 15.8% および 16.7% であり、高用量群で有意に低かった (3.1% 対 28.6%, $p < 0.01$)。多変量解析により、用量体積因子が局所再発の重要な因子であることが示された。

T3 および T4 患者の 3 年所属リンパ節再発率は 22.7% と 25.0%、遠隔転移率は 26.5% と 33.3%、癌特異的死亡率は 32.2% と 41.7%、全生存率は 39.5% と 41.7%、無増悪生存率は 29.4% と 33.3% であった。年齢のみが全生存と相関していた。腫瘍位置および SUV max が所属リンパ節再発の有意因子であり、腫瘍の組織型が遠隔転移再発の有意因子であった。

Grade3 の放射線肺臓炎は 3 人、Grade4 の致命的な喀血は 1 人に発生した。全身倦怠感、悪心、発熱、呼吸器症状を含む他の急性毒性は報告

されていない。肋骨骨折,肋間神経痛,腕神経叢神経障害,皮膚炎を含む Grade3 以上の慢性毒性は報告されていない。

4. 考察

cT3-4N0M0 肺癌患者の SBRT は,良好な局所制御を達成した。SBRT 患者は高齢,有合併症患者が多く,死亡患者 55 例中 27 例が他病死だった。手術で UICC 第 7 版の pT3 と pT4 の 5 年生存率は 50.6%と 45.0%,本 SBRT 試験の UICC 第 8 版の cT3 と cT4 における 5 年癌特異的生存率(1-癌特異的死亡率により算出)は,それぞれ 63.9%と 41.7%であり,SBRT の癌特異生存率は手術の全生存率と比較するとほぼ同等であった(Kawaguchi K et al. 2012)(Watanabe S et al. 2013)(Sawabata N et al. 2010)。

SBRT 試験と手術グループとでは,clinical ステージ vs. pathological ステージ,80 歳 vs.65 歳,手術不能 vs.手術可能,化学療法なし vs.化学療法 50%などのバイアスがあり,治療成績の公正な比較は困難であるが,cT3-4N0M0 非小細胞肺癌に対する SBRT の成績は,患者背景を考慮すると良好な結果であり,手術に匹敵する可能性があると考えられた。

SBRT 後のこれらの結果を検証するには,前向き研究が必要である。

キーワード

SBRT, UICC 第 8 版 TNM, 臨床 T3-4N0M0 非小細胞肺癌

引用文献

Kawaguchi K et al. (2012). Modern surgical results of lung cancer involving neighboring structures: a retrospective analysis of 531 pT3 cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144(2), pp. 431-437.

Sawabata N et al. (2010). Lung cancer in Japan: Analysis of lung cancer registry cases resected in 2004. *Japanese Journal of Lung Cancer*, 50(7), pp. 875-888.

Uematsu M et al. (2001). Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : A 5-year experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 51(3), pp. 666-670.

Watanabe S et al. (2013). Results of T4 surgical cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: should mediastinal fat tissue invasion really be included in the T4 category? *Journal of Thoracic Oncology*, 8(6), pp. 759-765.

論文目録

I 主論文

Stereotactic body radiotherapy for primary non-small cell lung cancer patients with clinical T3-4N0M0 (UICC 8th edition): outcomes and patterns of failure

Narita, A., Takeda, A., Eriguchi, T., Saigusa, Y., Sanuki, N., Tsurugai, Y., Enomoto, T., Kuribayashi, H., Mizuno, T., Yashiro, K., Hara, Y., Kaneko, T.

Journal of Radiation Research, Volume 60, Issue 5, Pages 639-649, 2019

II 副論文

なし

III 参考論文

なし